

JP2002138054

Title:
FIBRINOGEN LOWERING MEDICINE

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a fibrinogen lowering medicine having an excellent fibrinogen lowering action and useful as a preventive agent for various diseases caused by high fibrinogen blood disease. **SOLUTION:** This fibrinogen lowering agent includes a compound having an angiotensin II antagonistic action, its prodrug or their salts.

(19) 日本特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-138054

(P2002-138054A)

(43) 公開日 平成14年5月14日 (2002.5.14)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	P I	データベース (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4	4 C 0 8 6
31/41	31/41	31/4178	31/4184
31/4178	31/4184	31/529	
31/4184	審査請求 未請求 請求項の数37 O L (全 21 頁) 最終頁に続く		
31/529			
(21) 出願番号	特願2001-254391(P2001-254391)	(71) 出願人 000002934	武田薬品工業株式会社
(22) 出願日	平成13年8月24日 (2001.8.24)	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号	
(31) 優先権主張番号	特願2000-280881(P2000-280881)	(72) 発明者 井村 良規	大阪府豊能郡豊能町新光風台1丁目6番43
(32) 優先日	平成12年8月25日 (2000.8.25)	(72) 発明者 平形 昌夫	兵庫県神戸市北区若葉台3丁目14番地6
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人 100062144	弁理士 青山 薫 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フィブリノーゲン低下剤

(57) 【要約】

【課題】優れたフィブリノーゲン低下作用を有し、高フィブリノーゲン血症などに起因する各種疾患の予防治療剤として有用なフィブリノーゲン低下剤を提供する。

【解決手段】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなるフィブリノーゲン低下剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサタンを除く）、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなるフィブリノーゲン低下剤。

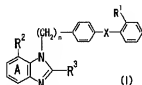
【請求項2】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である請求項1記載の剤。

【請求項3】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項1記載の剤。

【請求項4】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内にエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項1記載の剤。

【請求項5】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式（I）：

【化1】



（式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスパーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す）で表される化合物である請求項1記載の剤。

【請求項6】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである請求項1記載の剤。

【請求項7】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の剤。

【請求項8】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシレートである請求項1記載の剤。

【請求項9】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-

イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の剤。

【請求項10】 高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項11】 レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなる高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤。

【請求項12】 レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が（1）アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、（2）アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物、（3）レニン阻害作用を有する化合物、（4）キマーゼ阻害作用を有する化合物、および（5）アルドステロン拮抗作用を有する化合物から選ばれた1種または2種以上である請求項11記載の剤。

【請求項13】 レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物である請求項11記載の剤。

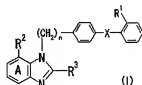
【請求項14】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である請求項13記載の剤。

【請求項15】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項13記載の剤。

【請求項16】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内にエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項13記載の剤。

【請求項17】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式（I）：

【化2】



（式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスパーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す）で表される化合物である請求項13記載の剤。

【請求項18】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサタン、オルメサルタンまたはタ

ソサルタンである請求項13記載の剤。

【請求項19】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項13記載の剤。

【請求項20】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである請求項13記載の剤。

【請求項21】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'- (2, 5-ジドローラ-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項13記載の剤。

【請求項22】 レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が、アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物である請求項11記載の剤。

【請求項23】 アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物がエナラプリル、リシナプリル、オマバトリート、サムバトリートまたはアダカットである請求項22記載の剤。

【請求項24】 アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物がアンギオテンシン変換酵素の阻害作用と中性エンドペプチダーゼの阻害作用とを併せ持つ化合物である請求項22記載の剤。

【請求項25】 アンギオテンシン変換酵素の阻害作用と中性エンドペプチダーゼの阻害作用とを併せ持つ化合物がオマバトリートまたはサムバトリートである請求項24記載の剤。

【請求項26】 レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がレニン阻害作用を有する化合物である請求項11記載の剤。

【請求項27】 レニン阻害作用を有する化合物がSP-100である請求項26記載の剤。

【請求項28】 レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がキマーゼ阻害作用を有する化合物である請求項11記載の剤。

【請求項29】 キマーゼ阻害作用を有する化合物がNK3201である請求項28記載の剤。

【請求項30】 レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がアルドステロン拮抗作用を有する化合物である請求項11記載の剤。

【請求項31】 アルドステロン拮抗作用を有する化合物がSC-66100である請求項30記載の剤。

【請求項32】 レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を適用することを特徴とする高コレステロール血症を伴う高フ

ィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療方法。

【請求項33】 高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤を製造するためのレニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩の使用。

【請求項34】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを除く）、そのプロドラッグまたはその塩を用いることを特徴とするフィブリノーゲンの低下方法。

【請求項35】 フィブリノーゲン低下剤を製造するためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを除く）、そのプロドラッグまたはその塩の使用。

【請求項36】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを除く）、そのプロドラッグまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療方法。

【請求項37】 高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療剤を製造するためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（但し、イルベサルタンを除く）、そのプロドラッグまたはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アンギオテンシンII拮抗作用（AII拮抗作用）を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を有効成分として含有するフィブリノーゲン低下剤、および高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤および腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】血漿中フィブリノーゲン（FIB）濃度は、心血管障害に対する独立的危険因子の一つであり、一部のフィブレート系薬剤が血漿中フィブリノーゲン濃度を低下させることが報告されている。フェノフィブレートなどのフィブレート系薬剤は、PPAR α (peroxisome proliferator activated receptor α) 活性化を介し、血脂脂質改善作用を示すと考えられているが、フェノフィブレートがラット肝臓中のFIB mRNA遺伝子の発現を抑制すること、ならびにPPAR α ノックアウトマウスの血漿中フィブリノーゲン濃度が高値を示すことなどから、フィブレート系薬剤のフィブリノーゲン濃度低下作用もPPAR α 活性化を介していると考えられている[Blood, 93(9), 2991-2998 (1999)]。一方、AII拮抗作用を有する化合物は、高血圧症、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、脳卒中、腎炎などの循環器系疾患治療剤として知られており（特開平4

ー364171号など)、強い血管収縮作用を有する A II が A II 受容体へ作用するのを阻害することにより、持続的な降圧作用を発現することが知られている。しかしながら、A II 拮抗作用を有する化合物がフィブリノーゲン低下作用を示すことを示唆する報告はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する各種疾患の予防治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有するフィブリノーゲン低下剤の開発が切望されている。

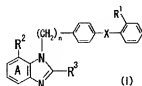
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記したような事情に鑑み、フィブリノーゲン低下に有用な薬剤について鋭意研究した結果、アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物、殊に特定の構造式で表されるアンギオテンシン II (AII) 拮抗作用を有する化合物が、フィブリノーゲン低下に極めて有効であることを見出した。また、アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物を含め、レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療および腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療に有効であることを見出した。これらの知見に基づいて、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、

- (1) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物 (但し、イルベサルタンを除く)、そのプロドラッグまたはその塩を含有するフィブリノーゲン低下剤;
- (2) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である前記 (1) 記載の剤;
- (3) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である前記 (1) 記載の剤;
- (4) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が分子内にエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である前記 (1) 記載の剤;
- (5) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が式 (I) :

【化3】



(式中、R¹ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基を示し、X はフェニレン基とフェニル基が直接または酸素原子2以上のスパーサーを介して結合していることを示し、n は1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R² は陰イ

オンを形成しうる基またはそれに変わる基を示し、R³ はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す) で表される化合物である前記 (1) 記載の剤;

(6) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである前記

(1) 記載の剤;

(7) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記 (1) 記載の剤;

(8) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである前記 (1) 記載の剤;

(9) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'- (2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記 (1) 記載の剤;

(10) 高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療剤である前記 (1) 記載の剤;

(11) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を含有する高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤;

(12) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が (1) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物、(2) アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物、(3) レニン阻害作用を有する化合物、

(4) キマーゼ阻害作用を有する化合物、および (5) アルドステロン拮抗作用を有する化合物から選ばれる1種または2種以上である前記 (1) 記載の剤;

(13) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が、アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物である前記 (1) 記載の剤;

(14) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である前記 (1) 記載の剤;

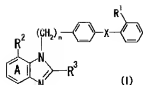
(15) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である前記 (1) 記載の剤;

(16) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が分子内にエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である前記 (1) 記載の剤;

(17) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が

式(1)：

【化4】



(1)

(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である前記(13)記載の剤；

(18) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである前記(13)記載の剤；

(19) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記(13)記載の剤；

(20) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである前記(13)記載の剤；

(21) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'- (2, 5-ジヒドロ-5-オキシ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記(13)記載の剤；

(22) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物が、アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物である前記(11)記載の剤；

(23) アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物がエナラプリル、リシナプリル、オマバトリート、サムバトリートまたはアダカットである前記(22)記載の剤；

(24) アンギオテンシン変換酵素阻害作用を有する化合物がアンギオテンシン変換酵素の阻害作用と中性エンドペプチダーゼの阻害作用とを併せ持つ化合物である前記(22)記載の剤；

(25) アンギオテンシン変換酵素の阻害作用と中性エ

ンドペプチダーゼの阻害作用とを併せ持つ化合物がオマバトリートまたはサムバトリートである前記(24)記載の剤；

(26) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がレニン阻害作用を有する化合物である前記(11)記載の剤；

(27) レニン阻害作用を有する化合物がSPP-100である前記(26)記載の剤；

(28) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がキマーゼ阻害作用を有する化合物である前記(11)記載の剤；

(29) キマーゼ阻害作用を有する化合物がNK3201である前記(28)記載の剤；

(30) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物がアルドステロン拮抗作用を有する化合物である前記(11)記載の剤；

(31) アルドステロン拮抗作用を有する化合物がSC-66100である前記(30)記載の剤；

(32) レニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を適用することを特徴とする高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療方法；

(33) 高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤を製造するためのレニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩の使用；

(34) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(但し、イルベサルタンを除く)、そのプロドラッグまたはその塩を用いることを特徴とするフィブリノーゲンの低下方法；

(35) フィブリノーゲン低下剤を製造するためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(但し、イルベサルタンを除く)、そのプロドラッグまたはその塩の使用；

(36) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(但し、イルベサルタンを除く)、そのプロドラッグまたはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療方法；および

(37) 高フィブリノーゲン血症またはそれに起因する疾患の予防・治療剤を製造するためのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(但し、イルベサルタンを除く)、そのプロドラッグまたはその塩の使用などに関する。

【0006】

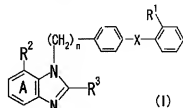
【発明の実施形態】本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩は、フィブリノーゲン低下などに有利に使用す

ることができる。本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用とは、細胞膜上のアンギオテンシンII受容体へのアンギオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンギオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用のことを言う。本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物はペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、例えば作用時間が長い利点がある、非ペプチド性の拮抗作用を有する化合物などが好ましい。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル基（該カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成していてもよい）を有する化合物などであることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体などがさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体などが好ましい。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては特に限定されないが、イミダゾール誘導体が特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-157768号公報、USP4,355,040およびUSP4,340,598等に開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、USP5,183,899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、USP4,880,804、EP-0392317、EP-0399732、EP-0400835、EP-425921、EP-459136および特開平3-63264号公報等にはベンズイミダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザイミダゾール誘導体が開示され、EP-407342等にはビリミジン誘導体が開示され、EP-411766等にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサンチン誘導体が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示され、EP-442473等にはビリミジンジオン誘導体が開示され、EP-443568等にはチエノビリジン誘導体が開示され、さらに、EP-445811、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-588299、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、ジャーナル オブ メディカル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 39巻、3号、625-656頁、1996年) には、これらのうちの代表的な化合物が記載されている。

非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、前記した公知文献に記載の化合物の他、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてもよいが、なかでも、ロサルタン (Losartan (DuP753))、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、バルサルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIR277))、イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756))、オルメサルタン (Olmesartan (CS-866)) およびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等が好ましく用いられる。

【0007】また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、例えば、式(1)：

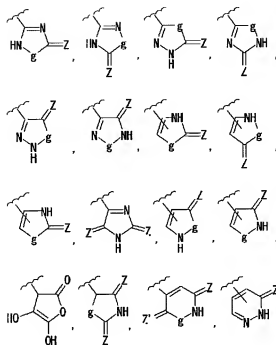
【化5】



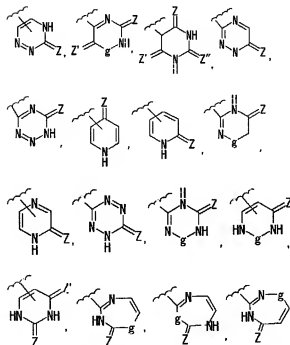
(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基（好ましくは、置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基）を示す）で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。前記式(I)中、R¹としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、(1)カルゴキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（-NHSO₂CF₃）、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基、(6)N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5-7員（好ましくは5-6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。

【0008】前記した「N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5-7員（好ましくは5-6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

【化6】



【化7】



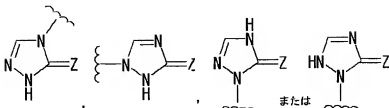
などが挙げられ、また、 R^1 で表される複素環残基と該複素環残基が結合するフェニル基との結合は、前記式中 g が $-NH-$ などを示す場合、前記したような炭素-炭

素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の1つを介して結合してもよい。例えば、 R^1 が

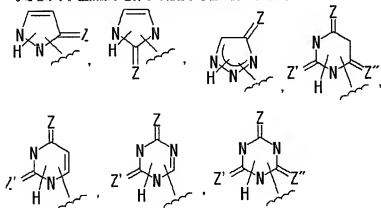
【化8】



で示される場合、具体的にはそれぞれ



などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、



などが挙げられる。

前記式中、gは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を示し、 $>=\text{Z}$ 、 $>=\text{Z}'$ および $>=\text{Z}''$ はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子(例、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ など)(好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基)を示し、mは0、1または2の整数を示す。

【0009】 R^1 で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての $-\text{NH}-$ や $-\text{OH}$ 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、 R^1 で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、 R^1 で表される複素環残基としては、5ないし6員環なら5員環残基が好ましい。 R^1 で表される複素環残基としては、式：

【化9】



【式中、iは $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、jは $>=\text{O}$ 、 $>=\text{S}$ または $>=\text{S}(\text{O})_m$ を示し、mは前記と同意義を示す】で表される基(なかでも、2，5-ジヒドロ-5-オキソ-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル、2，5-ジヒドロ-5-チオキソ-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル、2，5-ジヒドロ-5-オキソ-1，2，4-チアジアゾール-3-イル、とりわけ、2，5-ジヒドロ-5-オキソ-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル)が好ましい。

【0010】また、前記複素環残基(R^1)は以下に示すように互変異性体が存在する。例えば、

【化10】

1-4) アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基などで置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ基を持つものなど)、(j) 炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されているもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シシナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ基を持つものなど)または(k) 置換されているもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェノキシまたはナフトキシ基などを示す)で表される基などが挙げられる。また、R¹としての陰イオンを形成する基は、前記した置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基またはアシル基(例、低級(C₂₋₅)アルカノイル、ベンゾイルなど)などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基(前記したR¹としての陰イオンを形成する基の保護基として例示された「置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基」と同様なものが挙げられる)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級(C₁₋₄)アルコキシ、1ないし2個の低級(C₁₋₄)アルキルで置換されているもよいアミノなどの置換基を有しているもよい。

【0012】前記式中、R¹としての陰イオンを形成する基(プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基)に変じうる基は、生物学的なわち生理的条件下(例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で陰イオンを形成しうる基に変じうる基(いわゆるプロドラッグ)であってもよく、また、シアノ、N-ヒドロキシカルバミイミドイル基(-C(=N-OH)-NH₂)、あるいは置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基またはアシル基でそれぞれ保護された(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基(-NHOSO₂CF₃)、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基、(6)N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5-7員(好ましくは5-6員)の単環状の置換されており、1つ以上の複素環状基のように、化学的な反応により、R¹で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基(いわゆる合成中間体)であってもよい。

【0013】R¹としては、置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル(例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど)もしくはアシル基(例、低級(C₂₋₅)アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよいカルボキシル、テトラゾリルあるいは2, 5-ジテトラゾロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル(好ましくは、テトラゾリル)またはシアノ、N-ヒドロキシカルバミイミドイル(好ましくはシアノ)が好ましく、とりわけシアノが好ましく用いられる。

【0014】前記式中、Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスパーサーを介して結合していること(好ましくは直接結合)を示し、原子鎖2以下のスパーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有しているもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が1または2である低級(C₁₋₄)アルキレン、-CO-, -O-, -O-, -NH-, -CO-NH-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH=CH-などが挙げられる。前記式中、nは1または2(好ましくは1)の整数を示す。

【0015】前記式中、環Aは置換基R²以外にさらに置換基を有しているもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、(1)ハロゲン(例、F, Cl, Brなど)、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル、(5)低級(C₁₋₄)アルコキシ、(6)置換されているもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例、メチルアミノなど)、N, N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例、ジメチルアミノなど)、N-アリールアミノ(例、フェニルアミノなど)、脂環式アミノ(例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなど)など)、(7)式-CO-D' (式中、D' は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級(C₁₋₄)アルコキシ、低級(C₂₋₆)アルカノイルオキシ(例、アセトキシ、ヒバロイルオキシなど)、低級(C₁₋₆)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)あるいは低級(C₃₋₆)シクロアルコキシカルボニルオキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)で置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルコキシを示す)で表わされる基、または(8)置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル(前記したR¹としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基」と同様なものが挙げられる)もしくはアシル(例、低級(C₂₋₅)アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいは

はスルホン酸基などが挙げられる。これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に1〜2個同時に置換されているいてもよいが、置換基R²以外に環Aがさらに有する置換基としては、置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル(例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキルなど)、ハロゲンなどが好ましく、置換基R²以外に環Aが置換基を有さないことがより好ましい。

【0016】前記式中、R²としての陰イオンを形成しうる基(プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基)としては、例えば、(1)エステル化またはアミド化されているもよいカルボキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基(−NH₂SO₂CF₃)、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されているもよい低級アルキル基(前記したR¹としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基」と同様なもの)が挙げられる)もしくはシリル基(例、低級(C₂₋₅)アルカノイル、ベンゾイルなどで保護されているもよく、生物学的なわずかな生理的条件下(例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに匹敵する基であればいずれでもよい。

【0017】R²としてのエステル化またはアミド化されているもよいカルボキシル基としては、例えば式−CO−D〔式中、Dは(1)水酸基、(2)置換されているもよいアミノ(例えば、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、N、N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ)または(3)置換されているもよいアルコキシ(例、(i)アルキル部分が水酸基、置換されているもよいアミノ(例、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、N、N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、ヘビリジノ、モルホリノなど)、ハロゲン、低級(C₁₋₆)アルコキシ、低級(C₁₋₆)アルキルチオ、低級(C₃₋₉)シクロアルコキシあるいは置換されているもよいジオキソレニン(例、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレニン-4-イルなど)で置換されているもよい低級(C₁₋₆)アルコキシ基、または(i i)式−O−CH(R⁶)−OCOR⁷〔式中、R⁶は(a)水素、(b)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-オクチル、n-デシルなど)、(c)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または(d)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)を示し、R⁷は(a)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチ

ル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されているもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルキル基(例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど)、(d)炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されているもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基(例、シナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e)置換されているもよいアリール基(例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ)、(g)炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h)炭素数3-8のシクロアルキロキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されているもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されているもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニ

キシ部を持つものなど)または(k)置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基などを示す)で表される基などを示す)で表される基などが挙げられる。

【0018】R²としては、エステル化されていてもよいカルボキシ基が好ましく、その具体例としては、例えば、-COOH及びその塩、-COOMe、-COOEt、-COOtBu、-COOPr、ビバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、n-ブチロキシメトキシカルボニル、イソブチロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、COO⁻、その誘導体など)を形成する基またはそれに変わる基であればいずれであってもよく、カルボキシ基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

【0019】前記R²としては、式-CO-D〔式中、Dは(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C₂₋₆)アルカノイルオキシ(例、アセトキシ、ビバロイルオキシなど)、低級(C₃₋₈)シクロアルカノイルオキシ、低級(C₁₋₆)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級(C₃₋₈)シクロアルコキシカルボニルオキシ、低級(C₁₋₄)アルコキシまたは低級(C₃₋₈)シクロアルコキシで置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルコキシを示す)で表される基が好ましく、なかでも低級(C₁₋₄)アルキル(好ましくは、メチルまたはエチル)でエステル化されたカルボキシ基が好ましい。

【0020】前記式中、R³で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基における「炭化水素残基」としては、例えば、

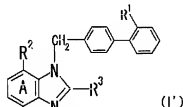
(1)アルキル基、(2)アルケニル基、(3)アルキニル基、(4)シクロアルキル基、(5)アリール基、(6)アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好まし

い。前記(1)のアルキル基としては、炭素数1~8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられる。前記(2)のアルケニル基としては、炭素数2~8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテンニル、3-ブテンニル、イソブテンニル、2-オクチニルなどが挙げられる。前記(3)のアルキニル基としては、炭素数2~8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどが挙げられる。前記(4)のシクロアルキル基としては、炭素数3~6程度の低級シクロアルキルが挙げられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。前記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は水酸基、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級(C₁₋₄)アルコキシ基、低級(C₁₋₄)アルキルチオ基などで置換されていてもよい。前記(5)のアルキル基としては、例えばベンジル、フェニルなどのフェニル-低級(C₁₋₄)アルキル基などが挙げられ、前記(6)のアリール基としては、例えばフェニルなどが挙げられる。

【0021】前記したアルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノなど)、低級(C₁₋₄)アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)、低級(C₁₋₄)アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオなど)、低級(C₁₋₄)アルキル(例、メチル、エチルなど)などを有していてもよい。前記したなかでも、R³で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアリール基(例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級(C₁₋₄)アルコキシ基で置換されていてもよい低級(C₁₋₅)アルキルまたは低級(C₂₋₅)アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級(C₁₋₅)アルキル(より好ましくは、エチル)が好ましい。R³で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基における「ヘテロ原子」としては、-O-、-S(O)m-[mは0ないし2の整数を示す]、-NR'-[R'は水素原子または低級(C₁₋₄)アルキルを示す]などが挙げられ、なかでも-

Oーが好ましく用いられる。前記したなかでも、R³としては、-O-、-S(O)m-[mは0ないし2の整数を示す]または-NR'-[R'は水素原子または低級(C₁₋₄)アルキルを示す]を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級(C₁₋₄)アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級(C₁₋₅)アルキルまたは低級(C₂₋₅)アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級(C₁₋₅)アルキルまたは低級(C₁₋₅)アルコキシ(より好ましくは、エトキシ)が好ましい。

【0022】式(I)で表されるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物のなかでも、式(I'):



(式中、R¹は(1)カルボキシ基、(2)テトラゾール基または(3)式:

【化13】



(式中、iは-O-または-S-を示し、jは>=O、>=Sまたは>=S(O)mを示し、mは前記と同意義を示す)で表される基を示し、環Aは置換基R²以外に置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル(例、水酸基、カルボキシ基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキルなど)またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環(好ましくは、置換基R²以外に置換基を有さないベンゼン環)を示し、R²は式-CO-D(式中、Dは(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C₂₋₆)アルカノイルオキシ(例、アセトオキシ、ヒパロイルオキシなど)、低級(C₃₋₈)シクロアルカノイルオキシ、低級(C₁₋₆)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級(C₃₋₈)シクロアルコキシカルボニルオキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級(C₁₋₄)アルコキシまたは低級(C₃₋₈)シクロアルコキシで置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルコキシを示す)で表わされる基を示し、R³は-O-、-S(O)m-[mは0ないし2の整数を示す]または-NR'-[R'は水素原子または低級(C₁₋₄)アルキルを示す]を介して結合

していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級(C₁₋₄)アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級(C₁₋₅)アルキルまたは低級(C₂₋₅)アルケニル基(好ましくは、低級(C₁₋₅)アルキルまたは低級(C₁₋₅)アルコキシ;より好ましくは、エトキシ)を示す。)で表されるベンズイミダゾール-7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましく、とりわけ、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸[Candesartan]、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート[Candesartan cilexetil]、ヒパロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。前記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合成することが可能である。また、Candesartan cilexetilを用いる場合には、EP-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

【0023】本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がカルボキシ基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩が挙げられる。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、炭酸、重炭酸、乳酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が

挙げられる。本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物〔以下、AII拮抗化合物と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりAII拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてAII拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてAII拮抗化合物に変化する化合物をいう。AII拮抗化合物のプロドラッグとしては、AII拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化した化合物(例、AII拮抗化合物のアミノ基がエトコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロアラニル化、ピロリジリメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；AII拮抗化合物の酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化した化合物(例、AII拮抗化合物の酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；AII拮抗化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物

(例、AII拮抗化合物)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自明公知の方法によってAII拮抗化合物から製造することができ、また、AII拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でAII拮抗化合物に変化するものであってもよい。また、AII拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【0024】式(I)で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩は、毒性も低く、そのまま、あるいは薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど)に対して、フィブリンゲン低下剤として用いることができる。ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘

味剤などの製剤添加剤を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、α化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、アルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニウム、マグネシウムなどが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えばα化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、アルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴゴ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ソルソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0025】防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジル

アルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号など）の食用色素、水不溶性レキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0026】医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、徐放性注射剤、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、硝子体内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。医薬組成物中における式(1)で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩の含有量は、組成物全量に対して約0.001重量%〜約9.5重量%、好ましくは約0.1重量%〜約7.0重量%である。

【0027】例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α -化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自明公知の方法でコーティングすることにより製造される。該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバウなどから選ばれる1種または2種以上を用いてもよい。水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなど

のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；アプルランなどの多糖類などが挙げられる。

【0028】腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。前記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0029】注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化リマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

【0030】本発明の医薬組成物は、好ましくは徐放性製剤に製剤化される。かかる徐放性製剤としては例えば、〔1〕式(1)で表される化合物またはその塩、および生体内分解性ポリマーを含有する徐放性製剤、〔2〕生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である〔1〕記載の徐放性製剤、〔3〕 α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体

である〔1〕記載の徐放性製剤、〔4〕乳酸とグリコール酸の組成モル比が100/0〜40/60である

〔3〕記載の徐放性製剤、〔5〕重合体の重量平均分子量が3,000〜50,000である〔2〕記載の徐放性製剤、〔6〕注射用である〔1〕記載の徐放性製剤、〔7〕多価金属を含有してなる〔1〕記載の徐放性製剤、〔8〕多価金属が亜鉛である〔7〕記載の徐放性製剤、または〔9〕式〔I〕で表される化合物またはその塩、生体内分解性ポリマーおよび多価金属を含有してなる徐放性製剤が挙げられる。かかる徐放性製剤はEPA-1058541に記載の方法に準じて製造、使用される。

【0031】さらに別の態様の徐放性製剤としては〔1〕式〔I〕で表される化合物またはその塩、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性製剤、〔2〕生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である〔1〕記載の徐放性製剤、〔3〕 α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である〔2〕記載の徐放性製剤、〔4〕乳酸とグリコール酸の組成モル比が100/0〜40/60である〔3〕記載の徐放性製剤、〔5〕重合体の重量平均分子量が3,000〜50,000である〔2〕記載の徐放性製剤、〔6〕注射用である〔1〕記載の徐放性製剤、〔7〕多価金属が亜鉛である〔1〕記載の徐放性製剤、〔8〕多価金属化合物が亜鉛である〔1〕記載の徐放性製剤、〔9〕さらに多価金属を含有してなる〔1〕記載の徐放性製剤、または〔10〕多価金属が亜鉛である〔9〕記載の徐放性製剤が挙げられる。かかる徐放性製剤はPCT/JP01/01191に記載の方法に準じて製造、使用される。

【0032】式〔I〕で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば哺乳動物、特に高フィブリノーゲン血症の成人（体重50kg）に経口投与する場合、有効成分である式〔I〕で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩を通常1回量として約0.001〜500mg、好ましくは0.1〜50mgであり、この量を1日1回〜3回投与するのが望ましい。

【0033】本発明のフィブリノーゲン低下剤は、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、サル、ブタ、サル等）に対し、フィブリノーゲンが関与する疾患の予防および治療として用いられる。ここで、フィブリノーゲンが関与する疾患として、フィブリノーゲンの存在により発症し、フィブリノーゲン低下作用を介して治療される疾患である。このような疾患としては、例えば、心肥大、鬱血性心不全、急性心不全、狭心症、心筋梗塞、ネフローゼ患者の高フィブリノーゲン血症に起因する虚血性心疾患、無症候性

脳血管障害、一過性脳虚血発作、RIND、脳卒中、脳血管性痴呆、脳血栓急性期の神経症候、ラクナ梗塞、緩徐に進行する脳血栓症、高フィブリノーゲン血症に起因する虚血性脳および心疾患、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害など）、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、透析患者の高フィブリノーゲン血症による虚血性脳および心疾患、ネフローゼ患者の高フィブリノーゲン血症による腎機能の悪化、放射線照射により腎症を含む臓器障害、エンドトキシンショックによる急性腎不全、虚血による急性腎不全、腎糸球体へのフィブリリン沈着による腎疾患の悪化、血液透析、その他体外循環装置使用時の血液凝固予防、輸血および血液検査の際の血液凝固予防、四肢動脈血栓症予防、手術中、術後の血栓症予防、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、アテローム性を含む動脈硬化症、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、突発性聴覚、心原性ショックあるいは心房細動による肺塞栓症および脳塞栓症、深部静脈血栓症、深部静脈血栓症による脳塞栓症および肺塞栓症、肺塞栓症、間欠性跛行、振動病、褥瘡、静脈血栓症、動脈血栓症、汎発性血管内凝滞症候群、関節置換術時の静脈血栓症、各種種の血栓およびフィブリン依存性転移に対する予防、血管肥厚、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、経皮的冠動脈血行再開術、留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚および血栓による血管閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再開塞・再狭窄、移植後の臓器障害・血管肥厚、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、閉塞性末梢循環障害、虚血性脳循環障害、慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症など）における四肢潰瘍、安静時疼痛並びに冷感、下肢壊疽、クモ膜下出血術後の脳血管塞栓に伴う血流障害、代謝障害（肥満症、シンドロームX、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、耐糖能異常など）、中枢神経障害（脳塞栓などの障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、自律神経機能障害、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症候、緊張症候、不快精神症状、急性炎症反応、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害などの糖尿病合併症、慢性関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、アナフィラキシー、膠原病、全身性エリテマトーデスによる腎不全、慢性を含む肝炎、肝硬変、川崎病、妊娠時の血栓症、経口避妊薬服用時の血栓症、敗血症、敗血症による急性腎不全、内毒素性ショック、陰性敗血症、トキシシンショック症候群、メニエール症候群、めまい、平衡障害、嘔下降害、難聴、ケロイド、血管腫など；あるいは、高フィブリノーゲン血症

に起因すると考えられる循環器疾患、脳血管障害、腎・泌尿器疾患、動脈硬化性疾患、眼疾患、代謝・栄養障害、神経変性疾患、中枢神経障害、内分泌障害、炎症性疾患、アレルギー疾患、肝臓疾患、消化器疾患、血液・造血器疾患、骨疾患、腫瘍、婦人科疾患、男性性器疾患、呼吸器疾患、環境・職業性因子による疾患、感染症、毒血症、耳鼻咽喉疾患、皮膚疾患などが挙げられる。

【0034】また、本発明には、レニン-アンギオテンシン阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなる高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害(例、糸球体腎炎、糸球体硬化症、間質性腎炎、腎硬化症、多発性腎症などに伴う腎機能障害)を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤も包含される。用いるレニン-アンギオテンシン阻害作用を有する化合物としては、例えば、①前記したAII拮抗化合物、②アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害作用を有する化合物、③レニン阻害作用を有する化合物、④キマーゼ阻害作用を有する化合物、および⑤アルドステロン拮抗作用を有する化合物からなる群から選ばれる1種または2種以上(好ましくは2〜3種)が挙げられる。ACE阻害活性を有する化合物としては、蛋白尿抑制作用について多数の報告があるエナラプリル(enalapril)、リシナプリル(lisinopril)、オマパトリラト[onapatrilat (BMS-186716)]や、ACEの阻害作用とNEP(中性エンドペプチダーゼ)の阻害作用とを併せ持つ化合物(プロテアーゼ阻害薬)が挙げられる。ACEの阻害作用とNEPの阻害作用とを併せ持つ化合物は、アンジオテンシンIIの生成を阻害すると同時に、心房性Na利尿ペプチド(ANP; 体液量減少および血管拡張作用を有する)の分解を阻害して高血圧症を治療する薬剤として知られ、また、不全治療薬としての有用性も期待される化合物で、例えば、前記したオマパトリラト[onapatrilat]、サムバトリラト[sampatrilat (UK-81252; Pfizer)]等が挙げられる。レニン阻害作用を有する化合物としては、例えば、SP-100 (Novartis) 等が挙げられる。キマーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、NK3201(日本化薬)等が挙げられる。アルドステロン拮抗作用を有する化合物としては、例えば、SC-66100 (Pharmacia) 等が挙げられる。これらの化合物のプロドラッグ、塩も同様に使用できる。かかるプロドラッグあるいは塩としては前記AII拮抗作用を有する化合物で例示したものと同様のものが挙げられる。

【0035】レニン-アンギオテンシン阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩は、毒性も低く、そのまま、あるいは薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど)に対して、高コレステロール血症を伴う

高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤として用いることができる。「高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤」は、「高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤」、「腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤」および「高コレステロール血症および腎障害」の両疾患を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤を包含する。ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、前記「AII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩を含有してなるフィブリノーゲン低下剤」で例示したものと同様のものが挙げられる。

【0036】医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤; および注射剤(例、徐放性注射剤、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、硝子体内注射剤など)、点滴剤、外用剤(例、経鼻投与剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膈坐剤など)、ベレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。医薬組成物中におけるレニン-アンギオテンシン阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩の含有量は、組成物全量に対して約0.001重量%〜約95重量%、好ましくは約0.1重量%〜約70重量%である。医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。上記各種製剤は前記「AII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を含有してなるフィブリノーゲン低下剤」に例示した方法に準じて製造できる。

【0037】レニン-アンギオテンシン阻害作用を有する化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば哺乳動物、特に高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の成人(体重50kg)に経口投与する場合、有効成分であるレニン-アンギオテンシン阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を通常1回量として約0.001〜500mg、好ましくは0.1〜50mgであり、この量を1日1回〜3回投与するのが望ましい。

【0038】レニン-アンギオテンシン阻害作用を有する化合物は、例えばアンギオテンシンIIの腎血管力学的作用によって引き起こされる腎障害、例えば糸球体基底膜のサイズ選択機能(高分子物質すなわち蛋白質に対する透過性)障害に基づく透過性亢進をレニン-アンギオテンシン阻害作用を有する化合物が抑制し、蛋白尿減少作用を誘引することによって腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の優れた予防・治療剤として用いることが

できる。さらに、レニン-アンギオテンシン阻害作用を有する化合物は、蛋白尿減少作用により、蛋白尿により血漿蛋白質が減少し、肝臓でのコレステロール合成および血漿蛋白の合成が亢進することにより生じる高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症の優れた予防・治療薬として用いることができる。

【0039】本発明のフィブリノーゲン低下剤、および高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤は、抗血栓薬または血栓溶解剤と併用してもよい。また、その他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬、HMG-C_o A還元酵素(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase)阻害薬、インシュリン感受性改善薬、骨疾患治療薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、高血圧治療薬、慢性心不全治療薬、糖尿病治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、婦人科疾患治療薬または感染症治療薬を含む他の薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されてもよく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブレート類(例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィブロシム等)、ニコチン酸、その誘導体および類縁体(例、アシモクセスおよびアプロコール)、胆汁酸結合樹脂(例、コレステラミン、コレチボール等)、コレステロール吸収を抑制する化合物(例、シトステロールやオレオマイシン等)、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬(例、NB-598および類縁体化合物等)が挙げられる。更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンラノステロールサイクラゼ、例えばデカリン誘導体、フアラリン誘導体およびインダノ誘導体などである。また、以下の各種治療薬との組み合わせも可能である。

血栓形成予防治療薬: 血液凝固阻止薬(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム(ワファリン)、血液凝固因子Xa阻害薬ならびに凝固線溶系のトランス正機能能を有する薬剤)、血栓溶解薬(例、tPA、ウロキナーゼ)、抗血小板薬(例、アスピリン、スルフィンピラゾール(アツツラン)、ジピダモール(ペルサナチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬(レオプロ)など)；

脳循環・代謝改善薬: メタロフェノキサート、トラビジル、ベントキシフィリンなど；

頭蓋内浮腫治療薬: グリセリン(グリボーゼ)など；
末梢動脈閉塞症治療薬: アルガトロバン(スロンノン)、シロスタゾール(プレタール)、アスタグランジン製剤(アロスタンディンなど)、5-HT₂拮抗薬(サルボグレル)など；

高血圧治療薬: 利尿薬(例、フロセミド(ラシック

ス)、ブメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)、降圧薬(例、ACE阻害薬、(マレイン酸エナラプリル(レニベース)など)及びCa拮抗薬(マニジピン、アムロジピンなど)、αまたはβ受容体遮断薬など)など；

【0040】慢性心不全治療薬: 強心薬(例、強心配糖体(ジゴキシンなど)、β受容体刺激薬(デノバニンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤)およびPDE阻害薬など)、利尿薬(例、フロセミド(ラシックス)、スピロラクトン(アルダクトン)など)、ACE阻害薬、(例、マレイン酸エナラプリル(レニベース)など)、Ca拮抗薬(例、アムロジピンなど)およびβ受容体遮断薬など；

抗不整脈薬: ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシチン、塩酸アミオダロン、およびβ遮断薬、Ca拮抗薬など；

骨疾患治療薬: カルシウム製剤(例、炭酸カルシウム等)、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD₃製剤(例、アルファカルシドール(アルファロール)など)、カルシトリオール(ロカルトリオール)等)、性ホルモン類(例、エストロゲン、エストランジオール等)、ホルモン製剤(例、結合型エストロゲン(アマリオン)など)、イブリフラボン製剤(オステンなど)、ビタミンK₂、ビタミンK₂製剤(例、メナテトレン(グラケール)など)、ビスホスホネ酸系製剤(エナドロネートなど)、アロスタグランジンA1、フッ素化合物(例、フッ化ナトリウム等)、骨形成タンパク(BMP)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、血小板由来増殖因子(PDGF)、トランスフォーミング成長因子(TGF-β)、インスリン様成長因子-1及び2(IGF-1、-2)、副甲状腺ホルモン(PTH)、ヨーロッパ公開EP-A1-376197号公報、EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物(例、(2R,4S)-N-(4-(diethoxyphosphorylmethyl)phenyl)-1,2,4,5-tetrahydro-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-carboxamide)など；

糖尿病治療薬: アクトス、ロジグリダソン、キネダック、ペンフィル、ヒューマリン、オメガリン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタド、インシュリン類、グルコバイン、ジェミリン、ラシチン、パシルコン、デアメリンス、イスジン類など；

甲状腺機能低下治療薬: 乾燥甲状腺(チレオイド)、レボチロキシンナトリウム(チラーヂンS)、リチオニジンナトリウム(サイロニン、チロミン)など；

【0041】ネフローゼ症候群治療薬: 通常、第一選択として採用されるステロイド療法には、アブドニゾロン(プレドニン)、コハク酸アブドニゾノナトリウム(プレドニン)、コハク酸メチルアブドニゾノナトリウム(ソル-メドロール)、ベタメタゾン(リンデロ

ン)等が用いられる。又抗凝固療法にはジビラダモール(ペルサンチン)、塩酸ジラゼパ(コメリアン)、チロピジン、クロビドグレル、FXa阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬が用いられる;

HMG-Co A還元酵素阻害薬:セリバスタチン、アトバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、(+)-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンシルホルルアミノ)]ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘアペン酸など;

慢性腎不全治療薬:利尿薬(例、フロセミド(ラシックス)、フメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)), 降圧薬(例、ACE阻害薬、(マレイン酸エナラプリル(レニペース))及びCa拮抗薬(マニジピン)、α受容体遮断薬など;これらの薬物は、組み合わせで投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る;

冠血管拡張薬:ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジ、硝酸酯剤など;

心筋保護薬:心臓ATP-K用開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など;

抗炎症薬:アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤(例、インドメタシンなど)、ステロイド剤(例、デキサメタゾンなど)など;

抗アレルギー薬:抗ヒスタミン薬(例、マレイン酸クロルフェニラミンなど)、刺激療法剤(例、ブシラミンなど)、その他塩酸アゼラスチン、セラトログスト、トラニラスト、オキサミド、強力ネオミノフ挙げンシー、トラネキサム酸、フマル酸トチフェンなど;

抗腫瘍薬:アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、抗腫瘍性植物成分製剤およびその他の抗腫瘍薬など;

中枢神経系作用薬:抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗パーキンソン薬およびその他の精神神経薬など;

婦人科疾患治療薬:[例、更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン・吉草酸エストラジオールなど)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェンなど)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リユープロリン、グナゾールなど)]など;

感染症治療薬:[例、抗生物質製剤(塩酸セファチアム、塩酸セフォゾラン、アンピシリンなど)、化学療法剤(サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など)、生物学的製剤(ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類)など]など;

その他の抗肥満薬(マシンドールなど)、抗リウマチ薬など;

【0042】これらの各種薬剤とは、同時にまたは時間をおいて併用することができる。これらの薬剤を組み合わせで用いる場合、各薬物を別々にあるいは同時に、薬

理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品(例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンブルと2種以上の薬物を用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品(例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じて、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど)なども本発明の医薬に含まれる。

【0043】

【実施例】以下に実施例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。本発明におけるレニン-アンギオテンシン系阻害作用を有する化合物(例、AI拮抗作用を有する化合物またはその塩)を有効成分として含有するフィブリノーゲン低下剤、あるいは高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症および/または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤は、例えば次のような処方によって製造することができる。

実施例1 カプセル剤

(1) カンデサルタン シレキセテル	30mg
(2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg
1カプセル	200mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0044】

実施例2 錠剤

(1) カンデサルタン シレキセテル	30mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コースターチ	150mg
(3) 微結晶セルロース	30mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5mg
1錠	250mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加工成型する。

【0045】実験例1 フィブリノーゲン低下作用
方法:高コレステロール血症および腎障害を自然発症す

る雄性自然発症高コレステロール血症 (SHC) ラット (10週齢) にカンデサルタン・シレキセチル (TCV-116) (0.5%メチルセルロース100cp懸濁液; 1mg/kg (2ml/kg)) を1日1回6週間にわたり連日経口投与した。対照群 (vehicle投与群) には0.5%メチルセルロース100cpを2ml/kg投与した。血漿中フィブリノーゲン濃度は下記にしたがって測定した。投与終了時に、腹部大動脈よりクエン酸ナトリウム溶液 (チトラル、山之内製薬、最終濃

度0.38%) 存在下で採血し、3000rpm、室温で20分間遠心分離して血漿を得た。血漿中フィブリノーゲン濃度は、ラットフィブリノーゲン (Sigma F-6755) を標準にして、フィブリノーゲンテストRD (ロシュ・ダイアグノスティックス社) を用いて血液凝固計 (SARSTEDT社 B-10) により測定した。結果: 結果を表1に示す。

【表1】

SHCラットにおける TCV-116 の血漿中フィブリノーゲン濃度に対する影響

	対照群 (vehicle 投与群)	TCV-116 1mg/kg/day 投与群
フィブリノーゲン		
濃度 (mg/dl)	496.4 ± 21.9	354.0 ± 29.1**

** : p<0.01 vs vehicle by Student's t-test (Mean±SE, n=5)

表1の結果からも明らかなように、カンデサルタン・シレキセチル (TCV-116) 1mg/kg/day投与群では、対照群 (vehicle投与群) と比較して、有意な血漿中フィブリノーゲン濃度低下作用が認められた。

【0046】

【発明の効果】本発明のフィブリノーゲン低下剤、または高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症

または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症の予防・治療剤は、優れたフィブリノーゲン低下作用を有し、高コレステロール血症を伴う高フィブリノーゲン血症または腎障害を伴う高フィブリノーゲン血症、さらに高フィブリノーゲン血症などに起因する各種疾患の予防・治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 K	31/554	A 6 1 K	31/554
	31/64		31/64
	38/00	A 6 1 P	1/00
	38/55		1/16
A 6 1 P	1/00		3/06
	1/16		3/10
	3/06		5/42
	3/10		7/00
	5/42		7/02
	7/00		9/00
	7/02		9/06
	9/00		9/10
	9/06		9/12
	9/10	1 0 1	11/00
	9/12		13/12
	11/00		15/00
	13/12		17/00
	15/00		19/00
	17/00		19/02
	19/00		25/18
	19/02		27/02
	25/18		27/16
	27/02		29/00

27/16			1 0 1
29/00		31/04	
	1 0 1	35/00	
31/04		37/08	
35/00		43/00	1 1 1
37/08		A 6 1 K 37/64	
43/00	1 1 1	37/02	

F ターム(参考) 4C084 AA17 BA14 NA14 NA15 ZA182

ZA332 ZA342 ZA362 ZA422

ZA452 ZA512 ZA542 ZA592

ZA662 ZA752 ZA812 ZA892

ZA962 ZB112 ZB132 ZB152

ZB262 ZB352 ZC082 ZC202

ZC332 ZC352

4C086 AA01 AA02 BC38 BC39 BC62

CB09 CB30 DA21 GA04 GA07

NA14 NA15 ZA18 ZA33 ZA34

ZA36 ZA42 ZA45 ZA51 ZA54

ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89

ZA96 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26

ZB35 ZC08 ZC20 ZC33 ZC35